

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

**Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.**

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 196 19 114 A 1**

⑤1 Int. Cl.®:
C 12 M 3/00
// C12N 5/04, A01H
4/00

②1 Aktenzeichen: 196 19 114.9
②2 Anmeldetag: 11. 5. 98
④3 Offenlegungstag: 5. 12. 98

DE 196 19 114 A 1

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1
16.05.95 IN 548/95

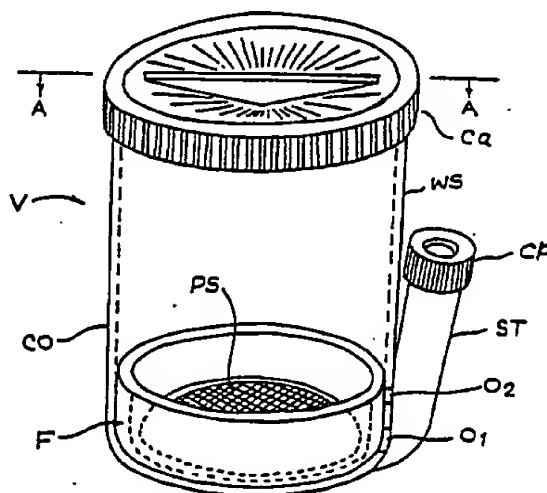
⑦1 Anmelder:
Tarson Products Partner, Calcutta, IN; Indian
Institute of Technology, Kharagpur, IN

⑦4 Vertreter:
Zapfe, H., Dipl.-Ing., Pat.-Anw., 63150 Heusenstamm

⑦2 Erfinder:
Bhattacharyya, Bimal Chandra, Kharagpur, IN;
Bhattacharyya, Parthasarathi, Kharagpur, IN; Dey,
Satyahari, Kharagpur, IN

⑤4 Zuchtgefäß für Kulturen, insbesondere für Pflanzen- und Gewebekulturen

⑤7 Ein Zuchtgefäß für Kulturen, insbesondere für Pflanzen- und Gewebekulturen besitzt:
a) einen transparenten Behälter (CO) mit einem abnehmbaren Deckel (Ca),
b) mindestens ein seitlich angebrachtes Rohr (ST), das einen abnehmbaren Deckel (Cp) aufweist und über mindestens eine Öffnung (O1, O2) mit dem unteren Bereich des Behälters (CO) kommuniziert, und durch
c) einen durchlässigen Träger (PS) für die Kulturen.



DE 196 19 114 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 10. 98 602 049/511

7/24

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Zuchtgefäß für Kulturen, insbesondere für Pflanzen- und Gewebekulturen. Sie ist insbesondere geeignet für die invitro-Wiederherstellung und für die Massenverbreitung von Pflanzen.

Es ist bekannt, sowohl feste als auch flüssige Kulturmedien für eine solche in-vitro-Regeneration und die Massenverbreitung von Pflanzen zu verwenden. Es wurde jedoch festgestellt, daß die Verwendung von flüssigen Kulturmedien bei herkömmlichen Verfahren der in-vitro-Regeneration von Pflanzen wirksamer ist, da die Flüssigkeiten die Aufnahme von größeren Mengen an Sauerstoff und Nährstoffen durch die Zellen bzw. Gewebe begünstigen, wodurch die Produktion gesteigert wird.

Bekannte Zuchtgefäße sind üblicherweise besser geeignet für die Verwendung von festen Kulturmedien, sie führen aber bei Verwendung von an sich vorteilhaften flüssigen Kulturmedien zu konstruktionsbedingten Nachteilen. Es ist nämlich bei flüssigen Kulturmedien für pflanzliche Gewebekulturen wichtig, daß das pflanzliche Gewebe während des Wachstums frei von irgendwelchen Kontaminationen bleibt, die entweder auf die Atmosphäre oder auf eine falsche Behandlung der Gewebekulturen während der verschiedenen Wachstumsstufen zurückzuführen sind. Bei Verwendung flüssiger Kulturmedien ist es außerdem notwendig, das Kulturmedium in Abständen zu überwachen, um eine geeignete Menge des flüssigen Kulturmediums zu gewährleisten, die eine zuverlässige Aufnahme des Kulturmediums durch die Gewebekultur für deren Wachstum gewährleisten.

Um die verschiedenen Wachstumsstadien der Gewebekultur durchzuführen, ist es darüber hinaus notwendig, daß die flüssigen Kulturmedien während des Wachstumsprozesses von einer Zusammensetzung gegen eine andere ausgetauscht werden. Während des Austauschs des flüssigen Kulturmediums ist es gleichfalls notwendig, daß die Gewebekultur keiner Kontamination ausgesetzt wird. Die bekannten und gegenwärtig verwendeten Zuchtgefäße sind für die Zucht von Pflanzen- und Gewebekulturen mittels flüssiger Kulturmedien nicht geeignet.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Zuchtgefäß für Pflanzen- und Gewebekulturen anzugeben, das in vorteilhafter Weise für das Züchten verschiedener Arten von Pflanzen- und Gewebekulturen mittels flüssiger Kulturmedien verwendet werden kann, wobei diese Kulturmedien innerhalb des gleichen Zuchtgefäßes ohne die Gefahr einer Kontamination ausgewechselt werden können.

Die Lösung der gestellten Aufgabe erfolgt erfindungsgemäß durch

- a) einen transparenten Behälter mit einem abnehmbaren Deckel,
- b) mindestens ein seitlich angebrachtes Rohr, das einen abnehmbaren Deckel aufweist und über mindestens eine Öffnung mit dem unteren Bereich des Behälters kommuniziert, und durch
- c) einen durchlässigen Träger für die Kulturen.

Das erfindungsgemäße Zuchtgefäß ermöglicht das Züchten von Kulturen, ohne das Gewebe einer Kontamination auszusetzen. Der abnehmbare Deckel des Behälters beschränkt das Einbringen von Schadstoffen in das Gefäß während der Aufzucht. Das seitlich ange-

brachte Rohr schafft die Möglichkeit für die erforderliche Überwachung sowie einen Austausch des flüssigen Kulturmediums und/oder für die Einstellung eines bestimmten vorgegebenen Flüssigkeitsstandes des flüssigen Kulturmediums innerhalb des Behälters und/oder für die Entleerung und/oder Beschickung des Zuchtgefäßes je nach Bedarf.

Die Maßnahme, die Gewebekultur während der Wachstumsstufen mit dem einen oder anderen Kulturmedium zusammenzubringen, kann gleichfalls in demselben Zuchtgefäß durchgeführt werden, indem man in jeder Wachstumsstufe der Kultur das geeignete flüssige Kulturmedium durch das seitlich angebrachte Rohr in den Behälter einbringt. Durch den abnehmbaren Deckel auf dem offenen Ende des seitlich angebrachten Rohres wird das Eindringen jeglicher Schadstoffe in den Behälter durch dieses seitlich angebrachte Rohr eingeschränkt bzw. verhindert.

Es ist dabei besonders vorteilhaft, wenn eine Seitenwand des Behälters eine zweite Öffnung aufweist, die in einem Höhenabstand über einer ersten Öffnung angeordnet ist, und wenn die Öffnungen mit dem Rohr kommunizieren.

Es ist weiterhin von Vorteil, wenn der durch lässige Träger an einem Schwimmer angeordnet ist, insbesondere dann, wenn dieser einen radial einwärts gerichteten Flansch aufweist, auf dem der durch lässige Träger angeordnet ist, und zwar entweder durch Aufliegen oder durch eine feste Verbindung mit dem Flansch.

Es ist weiterhin von Vorteil, wenn der Deckel des seitlich angebrachten Rohres eine Membran besitzt, insbesondere dann, wenn diese Membran mittels einer Kanüle einer Spritze durchstechbar ist.

Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen des Erfindungsgegenstandes ergeben sich aus den übrigen Unteransprüchen.

Ein Ausführungsbeispiel des Erfindungsgegenstandes wird nachfolgend anhand der Fig. 1 bis 3 näher erläutert.

Es zeigen:

Fig. 1 eine schematische Darstellung des Zuchtgefäßes, dessen Behälter mit dem Deckel versehen ist und das den Schwimmer umschließt, dessen durchlässiger Träger innerhalb des Schwimmers unterstützt ist,

Fig. 2 einen Schnitt durch den Schwimmer, der zur Unterstützung des durchlässigen Trägers an seinem unteren Ende einen Flansch aufweist, und

Fig. 3 einen Schnitt durch das vollständige Zuchtgefäß entlang der Linie A-A in Fig. 1 mit dem aufgesetzten Deckel.

In Fig. 1 ist ein Zuchtgefäß V mit einem Behälter CO dargestellt, der eine zylindrische oder jede andere Form aufweisen kann und einen aufschraubbaren Deckel Ca besitzt. Der Behälter CO ist mit einem seitlich angebrachten Rohr ST versehen, das unter einem spitzen Winkel zur Seitenwand WS des Behälters CO verläuft. Das seitlich angebrachte Rohr ST besitzt einen abnehmbaren Deckel Cp.

Wie in Fig. 3 dargestellt, besitzt der Deckel Cp eine Membran M, die aus einem geeigneten elastischen oder durchstechbaren Material besteht, so daß in die Membran eine Kanüle einer Spritze eingestochen und aus der Membran wieder zurückgezogen werden kann.

Das seitlich angebrachte Rohr ST kommuniziert mit dem Innern des Behälters CO durch Öffnungen 01 und 02, die in der Seitenwand WS vorgesehen sind. Die Öffnungen 01 und 02 haben einen Abstand voneinander, derart, daß die Öffnung 01 das Einstömen, die Ergän-

zung oder den Abzug eines flüssigen Kulturmediums in den Behälter CO ohne das Abnehmen des Deckels Ca ermöglicht. Die Öffnung 02 ist in einem Höhenabstand über der Öffnung 01 angebracht, wodurch der Unterdruck in dem seitlich angebrachten Rohr ST aufgehoben wird.

Der Behälter CO besitzt einen Schwimmer F, der gleichfalls zylindrisch ausgebildet sein kann oder jede andere Form aufweisen kann. Die Form des Behälters CO und des Schwimmers F ist nicht kritisch. Der Schwimmer F trägt einen durchlässigen oder porösen Träger PS, der als Folie oder Scheibe bzw. Platte ausgeführt sein kann.

Gemäß dem in Fig. 2 dargestellten Ausführungsbeispiel ist der Schwimmer F mit einem radial einwärts gerichteten Flansch FL versehen, der mit dem durchlässigen Träger PS verbunden ist. Bei dem in Fig. 3 dargestellten Ausführungsbeispiel trägt der Flansch FL lediglich den durchlässigen Träger PS.

Das Gewebe wird auf den durchlässigen Trägern PS aufgelegt, wodurch gleichzeitig die Absorption von Nährstoffen durch das Gewebe aus dem flüssigen Medium ermöglicht wird. Dabei wird die Gewebekultur auf den durchlässigen Träger PS aufgelegt, und der Schwimmer F wird durch das offene Ende des Behälters CO eingeführt. Anschließend wird der Behälter CO durch den Deckel Ca verschlossen, so daß die Gewebekultur in einer kontaminationsfreien Atmosphäre gehalten wird.

Die Befestigung des Deckels Ca auf dem Behälter CO kann entweder durch ein Gewinde erfolgen, das kontinuierlich oder diskontinuierlich ausgeführt sein kann, oder durch eine kraftschlüssige Verbindung des Deckels Ca mit dem Behälter CO. Das für die Gewebekultur benötigte flüssige Medium wird durch das seitlich angebrachte Rohr ST und die Öffnung 01 in den Behälter CO eingefüllt. Sobald das flüssige Medium den Behälter CO unter dem Schwimmer F anfüllt, steigt dieser auf und schwimmt auf dem flüssigen Medium. Der Spiegel des flüssigen Mediums wird auf einem maximalen oberen Grenzwert gehalten, der niedriger liegt als die Höhe der zweiten Öffnung 02. Die Transparenz des Behälters CO und des seitlich angebrachten Rohres ST ermöglichen eine ständige Überwachung des Spiegels des flüssigen Mediums im Behälter CO.

Während des Wachstums des Gewebes wird das flüssige Medium von dem Gewebe aufgenommen, wobei hierdurch der Spiegel der Flüssigkeit zu fallen beginnt. Dieses Absinken des Flüssigkeitsspiegels im Behälter CO wird beobachtet, und der Flüssigkeitsspiegel wird durch Zufuhr frischen flüssigen Mediums durch das seitlich angebrachte Rohr ST aufrechterhalten.

Falls es während der verschiedenen Stadien des Wachstums der Kultur erforderlich ist, kann das flüssige Medium ausgetauscht werden, wobei das seitliche Rohr ST dazu verwendet werden kann, das flüssige Medium zu entleeren und/oder neues flüssiges Medium einzufüllen, das für das Wachstum der Gewebekultur benötigt wird.

Das seitlich angebrachte Rohr ST ist mit einem abnehmbaren Deckel Cp versehen. Dieser Deckel Cp ist in besonders vorteilhafter Weise mit einer Membran M aus Gummi oder einem anderen durchstechbaren Material versehen, um das Entleeren oder die Zufuhr von flüssigen Kulturmedien in den Behälter CO durch das Rohr ST zu ermöglichen. Der abnehmbare Deckel Cp kann mit dem seitlichen Rohr ST eine Gewindeverbindung aufweisen, oder er kann auf dem oberen Ende des

Rohres ST kraftschlüssig gehalten werden.

Nachdem die Gewebekultur von dem durchlässigen Träger PS getragen wird, wird zur Erhaltung einer kontaminationsfreien Atmosphäre innerhalb des Behälters CO die Zufuhr, die Ergänzung oder der Abzug eines Kulturmediums dadurch bewirkt, daß die Membran M mit der Kanüle einer Spritze durchstochen wird.

Wie aus den Fig. 2 und 3 hervorgeht, besitzt der Schwimmer F eine innere Wandfläche F1, die von einer äußeren Wandfläche F2 einen Abstand aufweist, so daß der Schwimmer F die erforderliche Festigkeit und den notwendigen Auftrieb erhält.

Die Verbindung der Deckel Ca und Cp durch Kraftschluß, kontinuierliche und/oder diskontinuierliche Gewinde verhindern den Zutritt von Schadstoffen in den Behälter CO. In besonders vorteilhafter Weise ist der Deckel Ca mit einer nach innen und abwärts geneigten Fläche SL versehen, wie dies aus Fig. 3 hervorgeht. Diese geneigte Fläche verhindert eine Kontamination aufgrund von andernfalls festgehaltenen kondensierten Tropfen, die am Deckel haften und/oder entlang der Seitenwand des Behälters CO herabtropfen.

Es versteht sich, daß der Zuchtbehälter und das seitlich angebrachte Rohr, die in den Figuren mit einem zylindrischen Querschnitt dargestellt sind, jede andere geeignete Form aufweisen können, nämlich dreieckig, kreisförmig, quadratisch, rechteckig, oval oder Polygonal. Auch die Form des Schwimmers und des perforierten Trägers PS kann entsprechend der Form des Behälters variieren. Der Behälter und das seitliche Rohr können getrennt hergestellt werden, und sie können in einem Autoklaven sterilisationsfähig sein. Sie können transparent, halb-transparent sein, aus korrosionsbeständigem Metall- und/oder Nichtmetall-Verbundmaterial aus Glas, Kunststoff und nicht rostendem Stahl bestehen.

Der Schwimmer kann Seitenwände aufweisen, die entweder massiv oder hohl ausgebildet sind, und er kann hergestellt sein aus korrosionsbeständigem Metall- und/oder Nichtmetall-Verbundmaterial wie nichtrostendem Stahl oder Kunststoffen.

Die Trägerstruktur kann perforiert, porös, gewebt, vliesartig sein oder wahlweise aus korrosionsbeständigem Metall-/Nichtmetall-Verbundwerkstoff hergestellt sein, wie aus Glaswolle, Kunststoff oder nichtrostendem Stahl. Der Träger kann eine Einheit mit dem Schwimmer bilden oder ein getrenntes Bauteil sein, das von dem radial einwärts gerichteten Flansch des Schwimmers getragen wird und/oder in den Schwimmer eingesetzt ist.

Das Zuchtgefäß bzw. der Behälter kann auch anstelle des in dem beschriebenen Ausführungsbeispielen gezeigten einzigen seitlichen Rohres mehrere seitliche Rohre aufweisen.

Patentansprüche

1. Zuchtgefäß für Kulturen, insbesondere für Pflanzen- und Gewebekulturen, gekennzeichnet durch
 - a) einen transparenten Behälter (CO) mit einem abnehmbaren Deckel (Ca),
 - b) mindestens ein seitlich angebrachtes Rohr (ST), das einen abnehmbaren Deckel (Cp) aufweist und über mindestens eine Öffnung (01, 02) mit dem unteren Bereich des Behälters (CO) kommuniziert, und durch
 - c) einen durchlässigen Träger (PS) für die Kulturen.
2. Zuchtgefäß nach Anspruch 1, dadurch kenn-

- zeichnet, daß eine Seitenwand (WS) des Behälters (CO) eine zweite Öffnung (02) aufweist, die in einem Höhenabstand über einer ersten Öffnung (01) angeordnet ist, und daß die Öffnungen (01, 02) mit dem Rohr (ST) kommunizieren. 5
3. Zuchtgefäß nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der durch lässige Träger (PS) an einem Schwimmer (F) angeordnet ist.
4. Zuchtgefäß nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Schwimmer (F) einen radial einwärts gerichteten Flansch (FL) aufweist, auf dem der durchlässige Träger (PS) angeordnet ist. 10
5. Zuchtgefäß nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der durchlässige Träger (PS) auf dem Flansch (FL) aufliegt. 15
6. Zuchtgefäß nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der durchlässige Träger (PS) mit dem Flansch (FL) verbunden ist.
7. Zuchtgefäß nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Schwimmer (F) eine innere Wandfläche (F1) und eine äußere Wandfläche (F2) aufweist, die einen Abstand voneinander aufweisen. 20
8. Zuchtgefäß nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Deckel (Cp) des Rohres (ST) eine Membran (M) besitzt. 25
9. Zuchtgefäß nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Membran (M) mittels einer Kanüle einer Spritze durchstechbar ist.
10. Zuchtgefäß nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Deckel (Ca) des Behälters (CO) eine nach innen und abwärts geneigte Fläche (SL) aufweist. 30
11. Zuchtgefäß nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Fläche (SL) eine mit ihrer Spitze nach unten gerichtete Kegel- oder Pyramidenfläche ist. 35
12. Zuchtgefäß nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das seitlich angebrachte Rohr (ST) unter einem spitzen Winkel zur senkrechten Achse des Behälters (CO) verläuft. 40

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

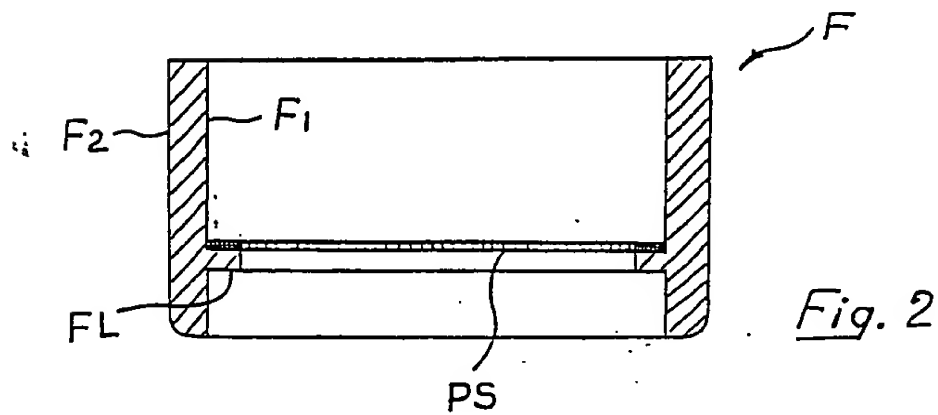
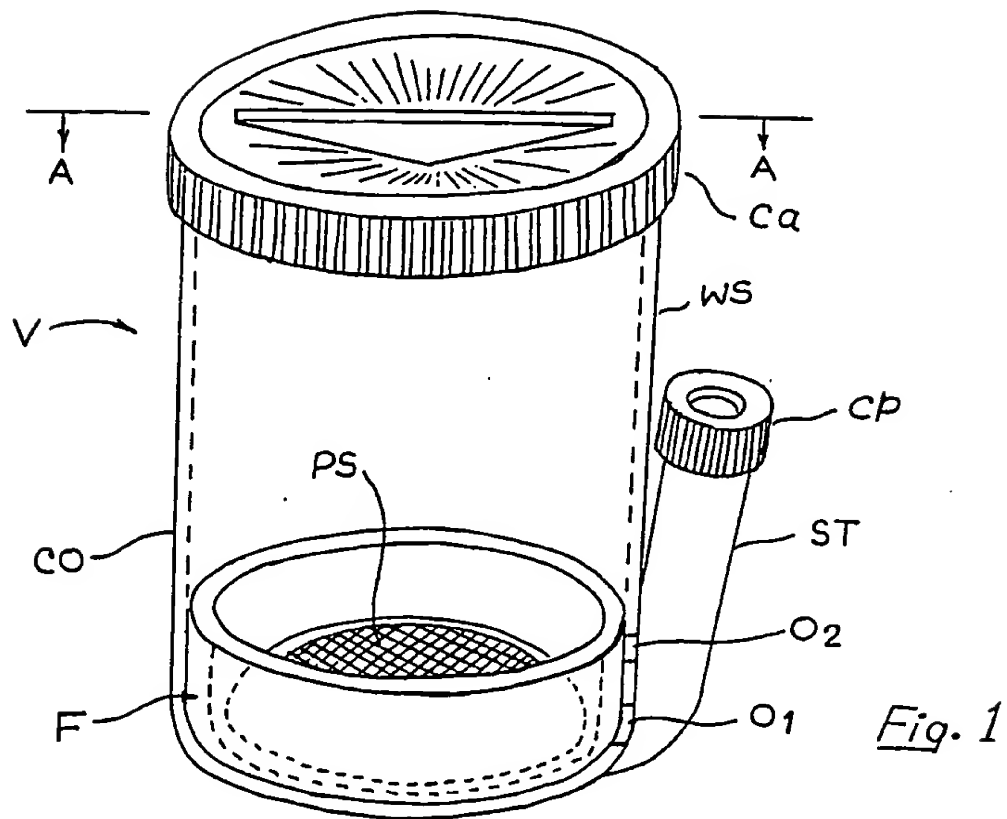
45

50

55

60

65



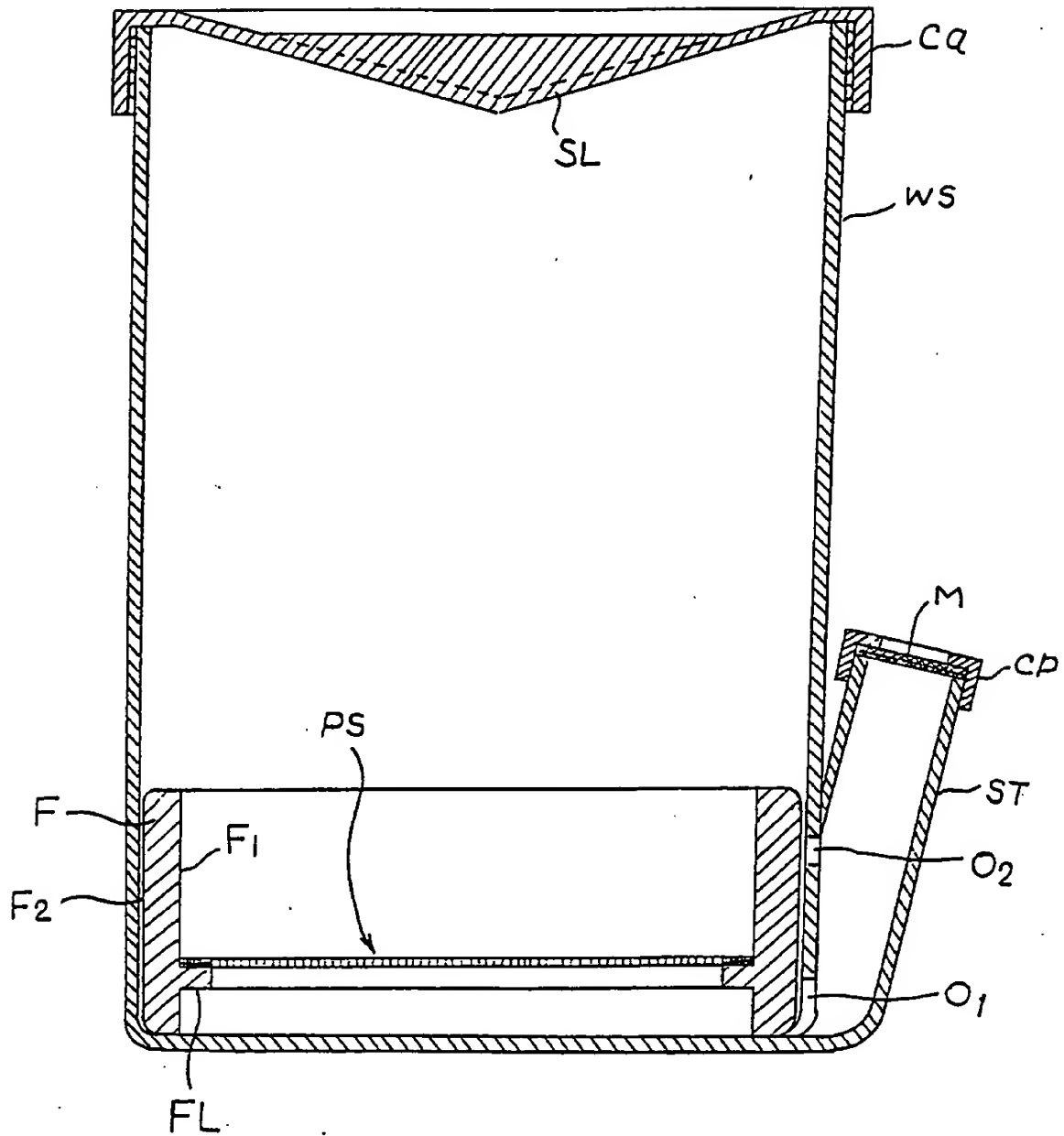


Fig. 3



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Off nl gungsschrift
⑩ DE 42 00 446 A 1

⑳ Aktenzeichen: P 42 00 446.2
㉑ Anmeldetag: 10. 1. 92
㉒ Offenlegungstag: 17. 6. 93

㉓ Int. Cl.⁵:
C 12 M 3/00
C 12 M 1/10
// C12M 1/34,B01D
53/00,C02F 3/10,
3/08,A61M 1/36,
A61F 2/02

DE 42 00 446 A 1

㉔ Innere Priorität: ㉔ ㉓ ㉒
14.12.91 DE 41 41 295.8

㉕ Anmelder:
Minuth, Will, Prof. Dr., 8403 Bad Abbach, DE

㉖ Vertreter:
Wasmeier, A., Dipl.-Ing.; Graf, H., Dipl.-Ing.,
Pat.-Anwälte, 8400 Regensburg

㉗ Erfinder:
gleich Anmelder

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉘ Zellträgeranordnung

㉙ Die Erfindung bezieht sich auf eine Zellträgeranordnung
zur Kultivierung von anhaftenden Zellen.

DE 42 00 446 A 1

Die Erfindung bezieht sich auf eine Zellträgeranordnung sowie auch auf ein Zellmodul oder einen Bioreaktor, hergestellt unter Verwendung einer Zellträgeranordnung.

Aufgabe der Erfindung ist es, eine Zellträgeranordnung zu schaffen, die in optimaler Weise zur Behandlung, insbesondere auch Kultivierung, von Biomaterial und dabei insbesondere von Zellen sowie auch zum Beobachten und/oder Registrieren des Verhaltens von Zellen sowie zur Produktion von Biomaterie geeignet ist.

Zur Lösung dieser Aufgabe ist eine Zellträgeranordnung entsprechend dem kennzeichnenden Teil des Patentanspruches 1 ausgebildet.

Ein Zellmodul bzw. ein Bioreaktor sind entsprechend dem kennzeichnenden Teil des Patentanspruches 18 bzw. 19 ausgeführt.

Die erfindungsgemäße Zellträgeranordnung besteht im einfachsten Fall aus einem einzigen doppellagig ausgebildeten Zellträger. Wenigstens eine der beiden Lagen ist hierbei aus einem Material hergestellt, welches für das jeweilige Behandlungsmedium permeabel ist. "Behandlungsmedium" im Sinne der Erfindung ist ein gasförmiges, bevorzugt aber flüssiges Medium, mit welchem die jeweilige Zellkultur auf der Zellträgeranordnung behandelt und/oder versorgt wird. "Behandlungsmedium" im Sinne der Erfindung kann aber auch ein Medium sein, welches vom Biomaterial (Zellkultur) erzeugte Stoffe (Biomaterie) enthält.

Durch entsprechende Auswahl des Materials und/oder durch eine entsprechende Beschichtung kann die Permeabilität dem jeweiligen Verwendungszweck angepaßt und/oder auch so gewählt werden, daß durch die von dem Zuschnitt gebildete Wand bzw. Membrane nur ein Durchtritt ganz bestimmter, ausgewählter Stoffe eines in Kombination von Stoffen aufweisenden Behandlungsmediums möglich ist.

Bereits in seiner einfachsten Ausführung als doppellagiger Zellträger hat die erfindungsgemäße Zellträgeranordnung nicht nur den Vorteil, daß dieser Zellträger einen Stoffaustausch für die an einer Wand bzw. an einem Zuschnitt anhaftenden Zellen der Zellkultur durch diese Wand hindurch ermöglicht, sondern die Zellträgeranordnung gestattet auch eine hohe Zelldichte bei einer geringen Menge an Behandlungsmedium.

Die erfindungsgemäße Zellträgeranordnung eignet sich beispielsweise auch für die Herstellung von Zellmodulen für medizinische Anwendungen (unter Verwendung von organspezifischen, anhaftenden Zellen), und zwar als Ersatz oder zur Unterstützung von natürlichen Organen. Weiterhin eignet sich die erfindungsgemäße Zellträgeranordnung auch für den Einsatz in Bio-Reaktor-Anordnungen, insbesondere auch zur Massenproduktion von Biomaterie.

Weiterbildungen der Erfindung sind Gegenstand der Unteransprüche.

Die Erfindung wird im folgenden anhand der Figuren näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 in schematischer Darstellung und Draufsicht eine Zellträgeranordnung in Form eines doppelwandigen bzw. doppellagigen Zellträgers gemäß der Erfindung;

Fig. 2 einen Schnitt entsprechend der Linie I-I der Fig. 1;

Fig. 3 in schematischer Darstellung eine aus mehreren Zellträgern bestehende Zellträgeranordnung in ei-

ner Petri- bzw. Kulturschale;

Fig. 4 eine Draufsicht auf Fig. 3;

Fig. 5 in sehr vereinfachter und schematischer Darstellung einen Bio-Reaktor mit einer aus mehreren Zellträgern bestehenden Zellträgeranordnung.

In den Figuren ist 1 ein Zellträger, der im wesentlichen aus zwei bei der dargestellten Ausführungsform kreisscheibenförmigen Zuschnitten 2 und 3 besteht. Bei der dargestellten Ausführungsform bestehen beide Zuschnitte 2 und 3 aus einem permeablen Material und bilden damit permeable Membranen. Die Materialien für die Zuschnitte 2 und 3 sind dem jeweiligen Anwendungsfall entsprechend gewählt, und zwar beispielsweise derart, daß die von den Zuschnitten 2 und 3 gebildeten Membranen einen molekularen Austausch bzw. Durchtritt von Luft, Gas, Flüssigkeiten, insbesondere Behandlungs- und Wachstumsmedien usw. in nur eine Richtung oder in beiden Richtungen ermöglichen. Ein Zuschnitt, beispielsweise der in der Fig. 2 untere Zuschnitt 3 kann auch aus einem nicht durchlässigen Material hergestellt sein. Weiterhin können für die Zuschnitte unterschiedliche Materialien derart ausgewählt sein, daß der Zuschnitt 2 für andere Stoffe durchlässig als der Zuschnitt 3.

Die beiden Zuschnitte 2 und 3 sind durch ein Gewebe oder ein Gitter 4 parallel und im Abstand voneinander gehalten, und zwar derart, daß sich zwischen diesen Zuschnitten ein Raum oder Spalt 5 ergibt, der vom Umfang 6 des Zellträgers 1, an welchem die beiden Zuschnitte 2 und 3 mit ihren Rändern deckungsgleich liegen, bis an eine mittige Öffnung 7 des Zellträgers 1 weitestgehend durchgängig ist. Die Öffnung 7 ist durch Einstanzen einer entsprechenden Öffnung in beide Zuschnitte 2 und 3 gebildet. Am Rand 8 der Öffnung 7 sind die beiden Zuschnitte 2 und 3 wieder im wesentlichen deckungsgleich angeordnet, wobei allerdings der Zuschnitt 3 einen über den Rand 8 in die Öffnung 7 nach innen vorspringenden nasenartigen Fortsatz 9 aufweist, der zur Mitte der Öffnung 7 hin sich verjüngend verlaufend ausgebildet ist und im Bereich des Randes 8 etwa eine Breite aufweist, die einer Winkellänge von etwas weniger als 90° entspricht.

Anstelle des Gewebes bzw. Gitters 4 können auch andere Mittel verwendet sein, um die beiden Zuschnitte 2 und 3 auf einem Abstand voneinander zu halten. So ist es beispielsweise möglich, daß das für die Zuschnitte 2 und 3 verwendete Material Prägungen oder Vorsprünge aufweist oder mit solchen versehen ist, wobei dann diese Prägungen und Vorsprünge die Zuschnitte 2 und 3 auf Abstand halten. Auch andere Techniken sind denkbar.

Der Zellträger 1 wird im einfachsten Fall beispielsweise zum Kultivieren, Beobachten usw. von Zellen oder Zellkulturen in einer Kulturschale 10 verwendet. Hierfür dient dann beispielsweise der Zuschnitt 2 mit seiner Außenseite als Grundlage bzw. Substrat, auf dem die dort anhaftenden Zellen vermehrt werden. In dem Spalt 5 können gasförmige oder flüssige Medien, beispielsweise flüssige Nährstoffe oder Wachstumsmedien, zu untersuchende Stoffe usw. mit geeigneten Mitteln (Pipetten usw.) eingebracht werden, wobei insbesondere das Einbringen von flüssigen Medien durch den in die Öffnung 7 vorstehenden Vorsprung 9 wesentlich erleichtert wird. Der Vorteil des Zellträgers 1 ist u. a. auch, daß für die an dem Zuschnitt 2 anhaftenden Zellen durch diesen Zuschnitt 2 hindurch ein Stoffaustausch möglich ist, wodurch u. a. das Wachstum und/oder aber auch das Verhalten der Zellen verbessert werden.

Fig. 3 zeigt eine Anordnung, bei der mehrere Zellträger 1 übereinander gestapelt im Kulturgefäß 10 angeordnet sind. Die Zellträger 1 sind hierbei auf einen in der Kulturschale 10 stehend angeordneten Haltedorn 11, dessen Außendurchmesser etwas kleiner ist als der Durchmesser der Öffnungen 7, aufgeschoben bzw. aufgesetzt, und zwar derart, daß jeder Vorsprung 9 vom Rand 8 schräg nach oben verlaufend gegen die Umfangsfläche des Haltedorns 11 anliegt und die Vorsprünge 9 der Zellträger 1 um die Achse des Haltedorns 10 gleichmäßig verteilt vorgesehen sind, so daß diese Vorsprünge 8 um den Haltedorn 11 eine spindeltreppenartige Struktur bilden und somit von oben her in den Spalt zwischen dem Haltedorn 11 und dem Rand 8 der Zellträger 1 entsprechend dem Pfeil A eingebrachtes flüssiges Medium über die Vorsprünge 9 auch in den Spalt 5 jedes Zellträgers 1 gelangt.

Die Kultivierung der Zellen erfolgt hier wiederum an der Außenfläche eines Zuschnittes, beispielsweise an der Oberseite des Zuschnittes 2, und damit an der Oberseite des obersten Zellträgers 1 sowie darunterliegend jeweils im Bereich zwischen zwei im Stapel aufeinander folgenden Zellträgern 1. Es ist hierbei möglich, jeweils gleichartige Zellen zu kultivieren, oder aber Zellen unterschiedlicher Art, um so beispielsweise eine bewußte Beeinflussung unterschiedlicher Zellen zu erreichen. Dies kann z. B. bei der Kultivierung von Zellen notwendig sein, die nur in gegenseitiger Beeinflussung wachsen oder eine spezifische Leistung ausbilden.

Fig. 5 zeigt in vereinfachter Darstellung einen Bio-Reaktor. Dieser besteht aus einem bei der dargestellten Ausführungsform quaderförmigen Gehäuse 12 mit geschlossener Umfangswand 13 und geschlossenem Boden 14, der beispielsweise beheizbar ist. Im Innenraum 12 des an seiner Oberseite offenen und dort vorzugsweise durch einen nicht dargestellten Deckel verschließbaren Gehäuses 12 ist eine Hohlwelle 15 um ihre parallel zum Boden 14 verlaufende horizontale Längsachse L drehbar gelagert. Die Welle 15 besteht aus mehreren kurzen Abschnitten 15', die zumindest antriebsmäßig zu der Welle 15 miteinander verbunden sind und von denen jeder eine Vielzahl von Zuschnitten 16 trägt, die in gleicher Weise wie die Zuschnitte 2 und 3 wiederum aus dem permeablen Material hergestellt sind.

Die kreisscheibenförmigen Zuschnitte 16 besitzen jeweils gleiche Größe, sind mit ihrer Achse achsgleich mit der Achse der Abschnitte 15' angeordnet und in geeigneter Weise derart auf dem jeweiligen Abschnitt 15' befestigt, daß die Zuschnitte 16 bei sich drehendem Abschnitt 15' bzw. bei sich drehender Welle 15 mitgedreht werden. Die Zuschnitte 16 sind weiterhin so voneinander beabstandet, daß sich zwischen diesen Zuschnitten 16 Bereiche zum Wachsen bzw. Kultivieren von Zellen sowie dazwischen liegend auch Bereiche 17 für den Durchtritt eines Behandlungsmediums, beispielsweise eines flüssigen Nährstoffes ergeben. Jeder Abschnitt 15' ist mit einem durchgehenden, sich in axialer Richtung erstreckenden Schlitz 18 versehen, durch den das betreffende Medium aus dem Inneren der Hohlwelle 15 bzw. des hülsenartigen Abschnittes 15' in die Bereiche 17 eintreten kann.

Die an den Abschnitten 15' jeweils vorgesehenen Zuschnitte 16 bzw. Membranen bilden radartige Strukturen bzw. Zellträgeranordnungen 19.

Durch einen nicht näher dargestellten Antrieb können die Welle 15 bzw. die zu dieser Welle miteinander verbundenen Abschnitte 15' und die dort vorgesehenen radartigen Zellträgeranordnungen 19 um die Achse der

Hohlwelle 15 langsam drehend angetrieben werden.

Während des Betriebes ist der Innenraum 12' des Gehäuses 12 mit dem flüssigen Medium bis zu einem vorgegebenen Niveau N derart gefüllt, daß die Achse der Welle 15 unterhalb dieses Niveaus liegt und die scheibenartigen Zuschnitte 16 bzw. Zellträgeranordnungen 19 nur mit ihrem oberen Teilbereich aus der Behandlungsflüssigkeit vorstehen.

Die Hohlwelle 15 ist an ihrem einen Ende verschlossen. An das andere Ende der Hohlwelle 15 ist über eine Drehkupplung 20 eine Leitung 21 angeschlossen, die an den Ausgang eines Austauschers 22 führt. Der Eingang des Austauschers 22 ist über ein Filter 23 an eine Leitung 24 mit einer Pumpe 25 angeschlossen. Mit Hilfe der Pumpe 25 kann aus dem Innenraum 12' über die Leitung 24 Behandlungsmedium an das Filter 23 und über dieses an den Eingang des Austauschers 22 gefördert werden. Das Filter 23 ist insbesondere so ausgebildet, daß es Zellen, die evtl. zusammen mit der Behandlungsflüssigkeit über die Leitung 24 mitgefördert werden, zurückhält.

Durch die dichte, lamellenartige Anordnung der Zuschnitte 16 wird erreicht, daß die Behandlungsflüssigkeit in den Bereichen 17 durch Kapillarwirkung jeweils nach oben aufsteigt, wie dies in der Fig. 5 mit dem Pfeil B angedeutet ist, sich also insoweit eine äußerst zellschonende, sanfte Strömung der Behandlungsflüssigkeit an dem an den Zuschnitten 16 anhaftenden Zellen vorbei einstellt. Dadurch, daß die Strukturen 19 nicht vollständig in der Behandlungsflüssigkeit eingetaucht sind, ergibt sich beim Drehen der Welle 15 dort, wo der Umfang jeder Zellträgeranordnung 19 aus der Behandlungsflüssigkeit auftaucht durch die Oberflächenspannung der Behandlungsflüssigkeit ein Nachziehen dieser Flüssigkeit aus den Bereichen 17 und damit eine Förderwirkung, mit der die Behandlungsflüssigkeit ebenfalls sanft und vor allem auch zellschonend durch diese Bereiche 17 bewegt wird. Selbstverständlich sorgt die Drehbewegung der Welle 15 auch dafür, daß sämtliche Teile der Zuschnitte 16 bzw. der Zellträgeranordnung 19 und damit sämtliche Bereiche der anhaftenden Zellkulturen mit der Behandlungsflüssigkeit gleichmäßig behandelt bzw. versorgt werden, wobei durch die vertikale Anordnung der Zuschnitte 16, die darüber hinaus weitestgehend in der Behandlungsflüssigkeit aufgenommen sind, auf mechanische, das Wachsen der Zellkulturen beeinträchtigende Krafteinwirkungen vermieden sind.

Über den Austauscher 22 können der Behandlungsflüssigkeit, aber auch dem Reaktorraum 12' gasförmige, aber auch flüssige Stoffe zugegeben werden (Pfeil C). Weiterhin ist es auch möglich, über den Austauscher 22 der Behandlungsflüssigkeit in umgekehrter Weise gasförmige oder flüssige Substanzen zu entnehmen (Pfeil D). Beide Möglichkeiten können auch kombiniert vorgesehen sein.

Der Bio-Reaktor eignet sich beispielsweise für die biologische Herstellung von Stoffen (Biomasse), aber auch beispielsweise zur biologischen Reinigung von Gasen oder Flüssigkeiten, z. B. bei entsprechender Ausbildung zur Blutwäsche. Es versteht sich, daß die an den Zuschnitten 16 anhaftenden Zellen in ihrer Art dem jeweiligen Anwendungsfall entsprechend gewählt sind. Bei Einsatz des Reaktors zur Blutwäsche sind diese Zellen dann organspezifische Zellen, d. h. Leber- oder Nieren-Zellen.

Bevorzugt bilden die Zuschnitte 16 der Struktur 19 in gleicher Weise wie die Zuschnitte 2 und 3 jeweils dop-

pellagige Zellträger, die dann jeweils mehrfach nebeneinander auf jedem Abschnitt 15' vorgesehen sind. Auch andere Ausbildungen sind aber denkbar.

Die Erfindung wurde voranstehend an Ausführungsbeispielen beschrieben. Es versteht sich, daß zahlreiche Abwandlungen möglich sind, ohne daß dadurch der die Erfindung tragende Erfindungsgedanke verlassen wird.

So ist es beispielsweise möglich, unter Verwendung eines dem Zellträger 1 entsprechenden zweilagigen Zellträgers und unter Verwendung von organspezifischen, an den Außenflächen der Zuschnitte bzw. Membranen anhaftenden Zellen ein Zellenmodul für tier- bzw. humanmedizinische Anwendungen herzustellen, welches beispielsweise als Implantat für die Unterstützung oder den Ersatz körpereigener Organe dient.

Bei der vorstehenden Beschreibung der Fig. 5 wurde davon ausgegangen, daß der Spiegel des Behandlungsmediums in dem Gehäuse 12 auf einem Niveau N liegt, welches sich oberhalb der Achse L befindet, so daß nur ein relativ kleiner Teil jeder Struktur bzw. Zellträgeranordnung 19 auf dem Behandlungsmedium vorsteht.

Bereits diese Ausführung hat u. a. auch den Vorteil, daß der Luft- oder Gasaustausch nicht über das Kultur- bzw. Behandlungsmedium erfolgen muß, sondern über die Membranen bzw. Zuschnitte 16 erfolgen kann, und zwar jeweils dort, wo diese Zuschnitte 16 bzw. die Zellträgeranordnungen 19 aus dem Behandlungsmedium vorstehen.

Dieser Vorteil wird insbes. dann erreicht, wenn nur sehr wenig Kulturmedium im Innenraum 12' verwendet ist, d. h. der Spiegel des Kulturmediums beispielsweise auf dem Niveau N' liegt, welches sich unterhalb der Achse L befindet. In diesem Fall fließt dann die Behandlungsflüssigkeit bzw. das Kulturmedium in den zwischen den Membranen gebildeten Bereichen 17 ausgehend von der hohlen Welle 15 im wesentlichen nach unten. Auch hier wird wiederum diese, schon durch die geringe axiale Breite der Bereiche 17 bedingte sanfte und zellschonende Strömung der Behandlungsflüssigkeiten beim Drehen der Welle 15 dadurch unterstützt, daß dort, wo jede Zellträgeranordnung 19 aus der Behandlungsflüssigkeit auftaucht, durch die Oberflächenspannung der Behandlungsflüssigkeit sich ein Nachziehen dieser Flüssigkeit aus dem Bereich 17 und damit eine Förderwirkung ergeben.

Durch das Zuführen der Behandlungsflüssigkeit über die hohle Welle 15 ist ein sehr niedriges Niveau N' und damit eine sehr geringe Menge an Behandlungsflüssigkeit möglich, mit dem Vorteil, daß bei einem sehr hohen Anteil an Zellen nur ein geringer Anteil an Behandlungsmedium erforderlich ist, und zwar im Gegensatz zu anderen, bekannten Bioreaktoren.

Aufstellung der verwendeten Bezugsziffern

- 1 Zellträger
- 2,3 Zuschnitt
- 4 Gitter
- 5 Spalt
- 6 Umfang
- 7 Öffnung
- 8 Rand
- 9 Vorsprung
- 10 Kulturschale
- 11 Haltedorn
- 12 Gehäuse
- 12' Innenraum
- 13 Umfangswand

- 14 Boden
- 15 Welle
- 15' Abschnitt
- 16 Zuschnitt
- 17 Bereich
- 18 Schlitz
- 19 Struktur
- 20 Drehkupplung
- 21 Leitung
- 22 Austauscher
- 23 Filter
- 24 Leitung
- 25 Pumpe

Patentansprüche

1. Zellträgeranordnung zur Kultivierung von anhaftenden Zellen, **gekennzeichnet durch** ihre wenigstens doppelwandige Ausbildung bestehend aus wenigstens zwei Zuschnitten (2, 3; 16) aus einem Flachmaterial, die (Zuschnitte) zwischen sich wenigstens einen Spalt (5, 17) bzw. spaltartigen Bereich bilden.
2. Zellträgeranordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zuschnitte (2, 3) durch wenigstens einen Abstandhalter zur Bildung des Spaltes (5, 17) voneinander beabstandet sind.
3. Zellträgeranordnung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Abstandhalter von einem Gitter, Steg, Grat oder Gewebe (4) gebildet ist.
4. Zellträgeranordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens ein Zuschnitt (3) an einem Rand, vorzugsweise an einem Rand einer Öffnung (7) der Zellträgeranordnung (1) einen über diesen Rand (8) wegstehenden Vorsprung (9) aufweist.
5. Zellträgeranordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Zuschnitte (1, 2; 16) stapelartig an einem Halter (11, 15') vorgesehen sind.
6. Zellträgeranordnung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Zuschnitte (2, 3; 16) im Stapel jeweils paarweise zu einem doppelwandigen Zellträger (1) miteinander verbunden sind, und zwar bevorzugt unter Verwendung wenigstens eines Abstandhalters (4).
7. Zellträgeranordnung nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Halter ein Haltedorn (11) ist, auf den die Zuschnitte (2, 3) oder Zellträger (1) stapelartig aufsetzbar sind.
8. Zellträgeranordnung nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Halter eine Welle (15) oder ein Abschnitt (15') einer solchen Welle (15) ist.
9. Zellträgeranordnung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Welle (15) als Hohlwelle bzw. der Abschnitt (15') als hülsenartiges Element ausgebildet sind.
10. Zellträgeranordnung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Welle (15) bzw. der Abschnitt (15') wenigstens eine Öffnung (18) aufweisen, über die der Innenraum der Welle bzw. des Abschnittes mit den zwischen den Zuschnitten (16) gebildeten spaltartigen oder schlitzartigen Bereichen (17) in Verbindung steht.
11. Zellträgeranordnung nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Welle (15) bzw. der Abschnitt (15') um eine Längsachse

dieser Welle bzw. dieses Abschnittes im Inneren eines Gehäuses (12') in einem ein flüssiges Behandlungsmedium aufnehmenden Innenraum (12') eines Gehäuses (12) angeordnet ist, und daß Mittel vorgesehen sind, um den zwischen den Zuschnitten (16) gebildeten schlitz- oder spaltartigen Bereichen (17) das Behandlungsmedium zuzuführen oder abzuführen.

12. Zellträgeranordnung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel zum Zuführen des Behandlungsmediums von einer an den Innenraum der Welle (15) bzw. des Abschnittes (15') angeschlossenen Leitung (21) gebildet sind.

13. Zellträgeranordnung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Behandlungsmedium der Leitung (21) vorzugsweise über ein Filter (23) und/oder einen Austauscher (22) zugeführt wird.

14. Zellträgeranordnung nach einem der Ansprüche 8 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Welle (15) bzw. der Abschnitt (15') um eine horizontale Achse drehbar gelagert ist.

15. Zellträgeranordnung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Zellträgeranordnung in einem Innenraum (12') drehbar gelagert ist, welcher mit einem Behandlungsmedium bis zu einem Niveau (N, N') mit einem Behandlungsmedium derart gefüllt ist, daß die Zellträgeranordnung mit einem Teilbereich, vorzugsweise mit ihrem größeren Teilbereich aus dem Behandlungsmedium vorsteht.

16. Zellträgeranordnung, gekennzeichnet durch ihre Ausbildung als Zell-Modul.

17. Zellträgeranordnung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch ihre Ausbildung als Teil eines Bio-Reaktors.

18. Zellmodul hergestellt unter Verwendung einer Zellträgeranordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 13.

19. Bio-Reaktor, gekennzeichnet durch die Verwendung wenigstens einer Zellträgeranordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 14.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

45

50

55

60

65

- Leerseite -

Fig. 1

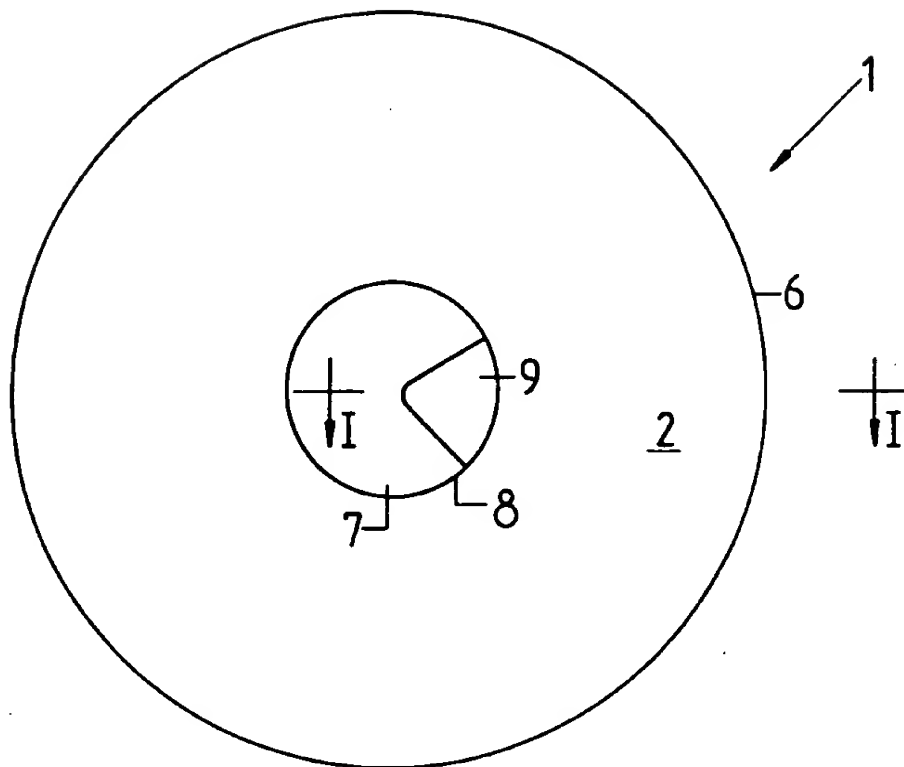


Fig. 2

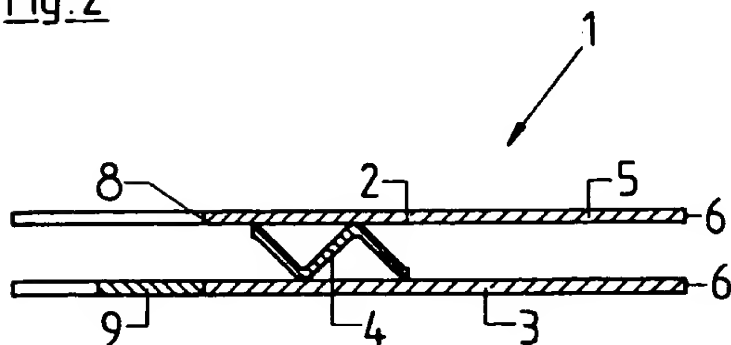


Fig. 3

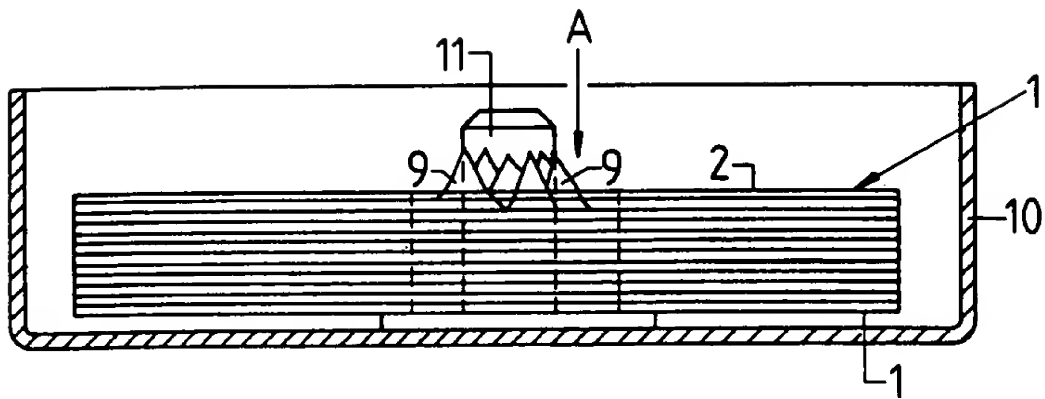


Fig. 4

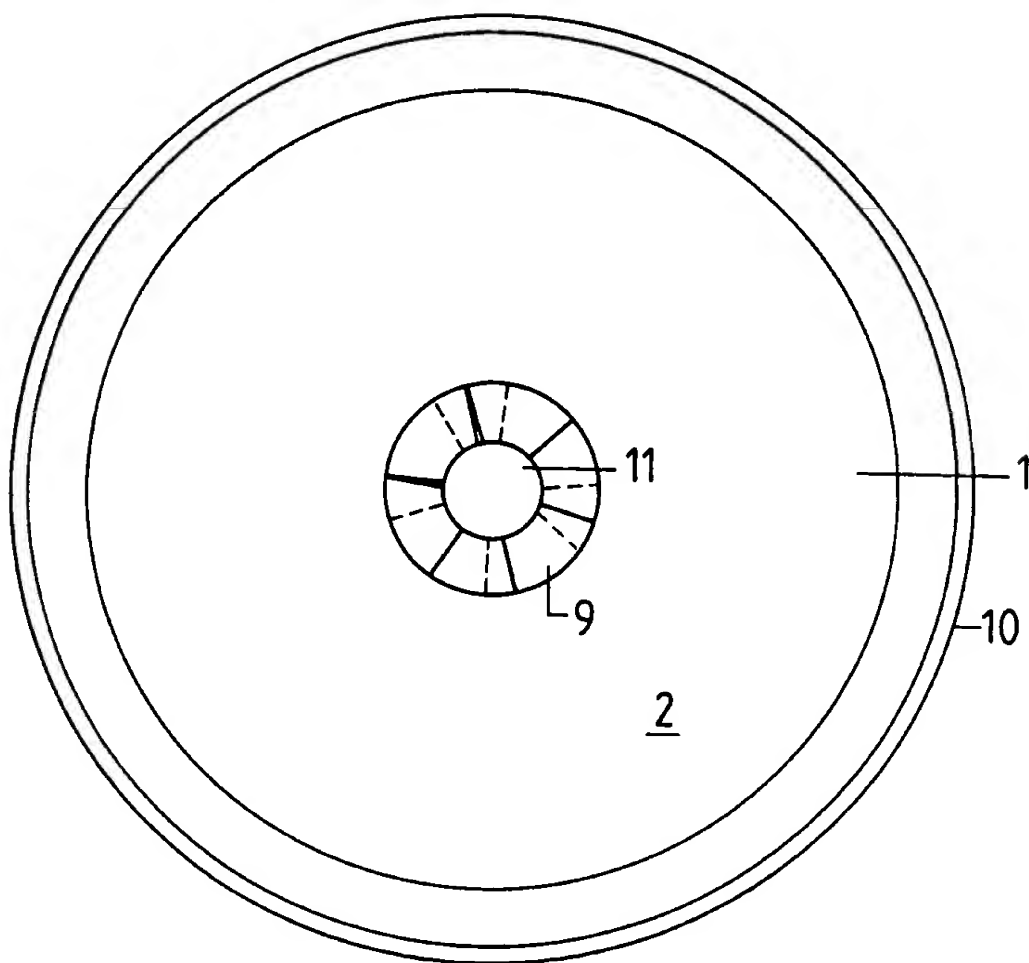


Fig. 5

